

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(2,000円)

特 許 願

昭和46年8月8日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 発 明 の 名 称

S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法

2. 発 明 者

住所 滋賀県草津市新浜町上家敷29の7

氏名 増 田 清 (外1名)

3. 特 許 出 願 人

住所 東京都中央区日本橋本町4丁目7番地

名称 科 研 薬 化 工 株 式 会 社

4. 代 理 人

代表者 肥 高 恵 造

居所 東京都千代田区神田鍛冶町1丁目5番地(村山ビル)

氏名 (2370) 辨理士 山 田 正 實 (ほか1名)

5. 添 附 書 類 の 目 録

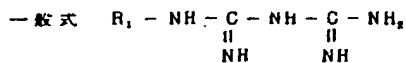
(1) 明 細 書 1 通
(2) 図 面 1 通
(3) 願 書 附 本 1 通
(4) 委 任 状 1 通

明 細 書

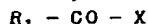
1. 発 明 の 名 称

S-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法

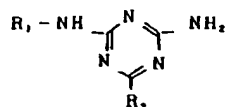
2. 特 許 請 求 の 範 囲



(但し、式中R₁は置換基を有し、又は有しないアルキル基、アリル基、若しくは複素環式残基を示す。)で表わされる置換ジグアニド又はその塩と一般式



(但し、式中R₂は水素、置換基を有し又は有しないアルキル基、アリル基若しくは複素環式残基、Xはハロゲンを示す。)で表わされる置換ハロゲン化合物とを塩基性物質の存在で反応させることを特徴とする一般式



① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 48-28486

④公開日 昭48.(1973)4.14

②特願昭 46-62744

②出願日 昭46.(1971)8.18

審査請求 有 (全5頁)

庁内整理番号

⑤日本分類

6679 44

6224 44

6224 44

6224 44

16 E472

30 B4

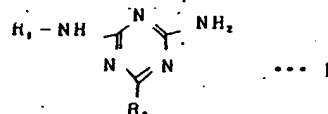
30 B0

30 B52

(但し、R₁、R₂は前記のものと同一のものを示す。)で表わされる新規化合物であるS-トリアジン誘導体並びにその塩の製造法。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明は一般式



(式中R₁並びにR₂は置換基を有し、又は有しないアルキル基、アルケニル基、アリル基若しくは複素環式残基等を示す。R₁で示される化合物には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、オニ-ブチル基、オニ-ブチル基、n-ペンチル基、ビニル基、n-プロベニル基、n-ブテニル基、フェニル基、ベンジル基、シクロアルキル基、ピロール基、ピロリジン、モルホリン等の残基、o-メチルフェニル基、m-メチルフェニル基、p-メチルフェニル基、p-フルオロフェニル基、p-クロロフェニル基、

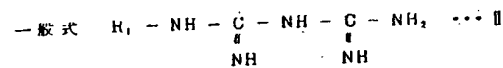
p-プロモフェニル基、p-ヨードフェニル基、
o-スルファイドリルフェニル基、m-トリフ
ルオロメチルフェニル基、2,5-ジメトキシフ
エニル基、p-ニトロフェニル基、p-アミノ
フェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2-
クロロ-6-メチルフェニル基、α-ナフチル
基、β-ナフチル基等が挙げられる。R₂で示
される化合物には、メチル基、エチル基、n-
プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、
iso-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘプチ
ル基、n-オクチル基、n-ウンデシル基、n-
トリデシル基、n-ペンタデシル基、クロロメ
チル基、プロモメチル基、ジクロロメチル基、
トリクロロメチル基、β-クロロエチル基、α-
プロモエチル基、ビニル基、n-プロペニル基、
フェニル基、o-クロロフェニル基、m-クロ
ロフェニル基、p-クロロフェニル基、o-ニ
トロフェニル基、m-ニトロフェニル基、p-
ニトロフェニル基、m-プロモフェニル基、p-
プロモフェニル基、o-ヨードフェニル基、p-

ス作用、抗痙攣作用、血漿減少作用、又は利
尿作用等広い生物活性を有する医薬として有効
な化合物である。又原料として用いられる一般
式Ⅱ及びⅢの化合物は安価に大量に提供され、
操作が簡単で工業的に極めて有利である。

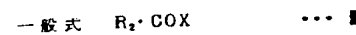
本発明の方法に於て、一般式Ⅱで表わされる
置換ジグアニド塩は、公知の方法によりオーア
ミン塩又はその塩酸塩とジシアンジアミドを通
当な溶媒例えば水アルコール等を用いるか又は
用いることなく加熱下反応させて容易に得られ
る。一般式Ⅱの置換ジグアニド又はその塩と一
般式Ⅲの酸ハロゲン化物との反応を実施するに
当り、用いる酸ハロゲン化物剤としての塩基性
物質は水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムが
特に有利であり、その時用いる溶媒の種類は本
発明の反応を阻止しない限り、いかなるもので
もよいが、含水溶媒は酸ハロゲン化物と激しい
反応を起すので無水溶媒を用いるのが好ましい。
又、反応は一般に室温で行なわれ、その反応を
完結させるためには、数時間〜約50時間を要

メトキシフェニル基、3,5-ジニトロフェニル
基、p-フェニルエチル基、ベンジル基、p-
フェニルビニル基、β-ナフチル基、その他
α位に置換基を有しないアルキル基、3-ピリ
ジル基、アミノ基、ジフェニルアミノ基等が挙
げられる。)で表わされる新規化合物であるS-
トリアジン誘導体の製造法に関するものである。

本発明は一般式Ⅰで表わされる化合物を



(但し、式中R₁は上記と同一のものを示す。)
で表わされる化合物、あるいはその塩と



(但し、式中R₂は上記と同一のものを示し、X
はハロゲンを示す。)で表わされる酸ハロゲン
化物を塩基性物質の存在で反応させてS-トリ
アジン誘導体を合成する方法であつて必要に
応じては更にその塩とするものである。

本発明の方法によつて得られる化合物は消炎作
用、血管拡張作用、中枢神経抑制作用、抗ウイル

する。

本発明の方法によつて製造された一般式Ⅰの
S-トリアジン類は遊離塩基として又は遊離塩
基を種々の酸と反応させて塩の形で使用出来る。
このような塩として用いる酸は塩酸、硫酸、ニ
コチン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等、製薬
上受け入れられる酸である。

以下実施例をあげて本発明を更に具体的に説
明するが、本発明の範囲は実施例により限定さ
れるものではない。

(1)アセトン30ccに水酸化カリウム5.6gを加
え、更にo-トリールジグアニド塩酸塩1.4
gを加えてけん濁状態にし、発熱突沸を防ぐ
ために、容器を氷浴中に浸し、ベンゾイルク
ロライド10ccを反応液中に滴下し、容器を
時々軽く振り混ぜ攪拌を行い、反応を完了さ
せるために1〜2昼夜室温に放置した後、反
応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を濾
取してn-ブタノールより再結晶を行なうと
融点150℃の2-アミノ-4-(o-トリ

イジノ) -6-フェニル-1,3,5-トリアジン2.9を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(2) アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にフェニルジグアニド塩酸塩5.35gを加えて振り混ぜ、氷冷しながら塩化アセチル4mlを滴下し2昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶を遊取してメタノールとジオキサンより再結晶を行なうと融点179℃の2-アミノ-4-アニリノ-6-メチル-1,3,5-トリアジン3.9を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(3) アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-フルオロフェニルジグアニド塩酸塩5.9gを加えて振り混ぜ、氷冷しながらベンゾイルクロライド7.5mlを滴下し、2昼夜放置した後水を加えて放冷し結晶を遊取しn-ブタノールより再結晶を行なうと、融点174℃の2-アミノ-4-(p-フルオロア

ニリノ) -6-エチル-1,3,5-トリアジン4.5gを得る。これに当量のメタンスルホン酸を含む溶液を加えるとメタンスルホン酸塩を得る。

(6) アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にo-トリール・フェニルジグアニド塩酸塩5.7gを加えて振り混ぜ、氷冷しながら、アクリル酸クロライド5mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶をn-ブタノールより再結晶すると融点169℃の2-アミノ-4-(o-トリルイジノ) -6-ビニル-1,3,5-トリアジン2.9を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(7) 無水エタノール25ml中に水酸化カリウム4.2gを加え、更にp-ニトロフェニルジグアニド塩酸塩6.5gを加えて、容器を氷浴中に浸し、アセチルブロマイド3.2mlを滴下し、軽く振り混ぜた後、50~60℃湯浴中で3時

特開 4948-28486 (3)

間加熱撹拌を行ない、1昼夜室温に放置した後、反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を遊取して、n-ブタノールより再結晶を行なうと融点177℃の2-アミノ-4-(p-ニトロアニリノ) -6-メチル-1,3,5-トリアジン3.0gを得る。これに塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(4) アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更に2,4-ジメトキシフェニルジグアニド塩酸塩6.9gを加えて振り混ぜ、氷冷しながらプロピオニルクロライド3mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後水を加えて放冷し、結晶をメタノールとジオキサンの混合溶液より更にn-ブタノールより再結晶を行なうと融点163℃の2-アミノ-4-(2,4-ジメトキシアニリノ) -6-エチル-1,3,5-トリアジン3.5gを得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。

(5) アセトン30mlに水酸化カリウム4.2gを加え、更にα-ナフチルジグアニド塩酸塩6.5gを加えて振り混ぜ、氷冷しながら、プロピオニルクロライド3mlを滴下し、2昼夜室温に放置した後、水を加えて放冷し、結晶をメタノール、ジオキサン混合溶液より再結晶を行な

間加熱撹拌を行ない、1昼夜室温に放置した後、反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を遊取して、n-ブタノールより再結晶を行なうと融点177℃の2-アミノ-4-(p-ニトロアニリノ) -6-メチル-1,3,5-トリアジン3.0gを得る。これに塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(8) 無水エタノール25ml中に水酸化カリウム4.2gを加え、更にβ-ナフチル・ジグアニド塩酸塩6.6gを加え、容器を氷浴中に浸し、ベンゾイルブロマイド5mlを滴下し、振り混ぜ、50℃湯浴中で1時間加熱を行い、1昼夜室温に放置した後反応液に水を加えて放冷し、析出する結晶を遊取し、メタノール中で活性炭処理をした結晶をn-ブタノールより再結晶を行なうと、融点173~5℃の2-アミノ-4(β-ナフチルアミノ) -6-フェニル-1,3,5-トリアジン2.3gを得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

(9) 無水エタノール 2.5 ml 中に水酸化ナトリウム 3.5 g を加え、更に p-ブロモフェニルジグアニド塩酸塩 7.3 g を加えて混濁し、容器を氷浴中に浸し、振り混ぜながらヨウ化アセチル 5 ml を滴下した後、50~60℃ 湯浴中で 2 時間加熱後、1 昼夜放置し、反応液に水を加えて放冷すると結晶が析出する。結晶を n-ブタノールより再結晶すると、融点 208℃ の 2-アミノ-4-(p-ブロモアニリノ)-6-メチル-1,3,5-トリアジン 0.5 g を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。

(10) アセトン 30 ml 中に水酸化ナトリウム 3.5 g を加え、更に p-フルオロフェニルジグアニド塩酸塩 5.9 g を加え、容器を氷浴中に浸し、軽く振り混ぜながらベンゾイルプロマイド 5 ml を滴下し、約 6.5 時間室温に放置後、水を加えて放冷し、析出する結晶を濾取し、n-ブタノールより再結晶を行なうと、融点 173℃ の 2-アミノ-4-(p-フルオロアニリノ)-6-フェニル-1,3,5-トリアジン 0.7 g を得る。これに当量のメタンスルホン酸を含む溶液を加えるとメタンスルホン酸塩を得る。

(11) 無水エタノール 2.5 ml 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更にフェニルジグアニド塩酸塩 5.4 g を加え、容器を氷浴中に浸し、軽く振り混ぜながら、ニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えて、50~60℃ 湯浴中で 3 時間加熱後、1 昼夜放置し、水を加えて析出する結晶を濾取し、n-ブタノールより再結晶を行なうと、融点 217℃ の 2-アミノ-4-アニリノ-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン 1 g を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(12) 無水エタノール 2.5 ml 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更に p-トリルジグアニド塩酸塩 5.7 g を加え、容器を氷浴中に浸し、軽く振り混ぜながら、ニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えた後、50~60℃ 湯浴中で 3 時間加熱する。1 昼夜放置後、水を加えて

析出する結晶を濾取し、n-ブタノールより再結晶を行なうと融点 200℃ の 2-アミノ-4-(p-トリルジノ)-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン 1 g を得る。これに当量の塩酸を含む溶液を加えると塩酸塩を得る。

(13) 無水エタノール 2.5 ml 中に水酸化カリウム 5 g を加え、更に m-トリフルオロメチルフェニルジグアニド塩酸塩 7.1 g を加え、氷浴中で振り混ぜながらニコチン酸クロライド塩酸塩 4.5 g を加えた後、50~60℃ 湯浴中で 1 時間加熱後、1 昼夜放置し、水を加えて析出する結晶を濾取し、n-ブタノールより再結晶を行なうと融点 219℃ の 2-アミノ-4-(m-トリフルオロメチルアニリノ)-6-(3-ピリジル)-1,3,5-トリアジン 1 g を得る。これに当量のニコチン酸を含む溶液を加えるとニコチン酸塩を得る。

(14) アセトン 30 ml 中に水酸化カリウム 4.2 g を加え、更にフェニルジグアニド塩酸塩 5.4 g を

加えて混濁し、氷浴中で振り混ぜながら、ベンゾイルクロライド 4 ml を滴下し、約 6.5 時間室温に放置後、水を加え、析出する結晶を濾取し、n-ブタノールより再結晶を行なうと融点 198℃ の 2-アミノ-4-アニリノ-6-フェニル-1,3,5-トリアジン 2 g を得る。これに当量の酒石酸を含む溶液を加えると酒石酸塩を得る。

上述の各実施例に於ける生成物の元素分析値を示すと次表の通りである。

表 1 元素分析値

| 実施例 | 理論値 | 実験値 |
|------|--|--------|
| (11) | C ₁₆ H ₁₂ N ₆ として | |
| | C | 69.30% |
| | H | 5.45% |
| | N | 25.25% |
| (12) | C ₁₆ H ₁₁ N ₆ として | |
| | C | 64.15% |
| | H | 5.78% |
| | N | 29.93% |

No. 15

特開 5443-23486 (5)

| | | | | | | | | | |
|-----|--------------------------|---|--------|--------|------|-------------------------|----|--------|--------|
| (3) | $C_{13}H_{12}N_2F$ として | C | 64.05% | 64.20% | (8) | $C_{13}H_{12}N_2$ として | C | 75.90% | 75.96% |
| | | H | 4.30% | 4.45% | | | H | 4.28% | 4.32% |
| | | N | 24.90% | 24.94% | | | N | 19.82% | 19.64% |
| | | F | 6.75% | 6.61% | | | | | |
| (4) | $C_{13}H_{11}N_2O_2$ として | C | 56.71% | 56.88% | (9) | $C_{10}H_{10}N_2Br$ として | C | 42.88% | 42.67% |
| | | H | 6.23% | 6.47% | | | H | 3.60% | 3.80% |
| | | N | 25.44% | 25.41% | | | N | 25.00% | 25.11% |
| | | O | 11.62% | 11.35% | | | Br | 28.52% | 28.72% |
| (5) | $C_{13}H_{12}N_2$ として | C | 67.40% | 67.85% | (10) | $C_{13}H_{12}N_2F$ として | C | 64.05% | 63.87% |
| | | H | 5.70% | 5.62% | | | H | 4.30% | 4.14% |
| | | N | 26.40% | 26.43% | | | N | 24.90% | 24.63% |
| | | | | | | | F | 6.75% | 6.88% |
| (6) | $C_{12}H_{13}N_3$ として | C | 63.42% | 63.72% | (11) | $C_{11}H_{12}N_3$ として | C | 63.62% | 63.39% |
| | | H | 5.77% | 5.72% | | | H | 4.58% | 4.60% |
| | | N | 30.81% | 30.78% | | | N | 31.80% | 31.62% |
| | | | | | | | | | |
| (7) | $C_{10}H_{10}N_6O_2$ として | C | 48.78% | 49.06% | (12) | $C_{13}H_{11}N_6$ として | C | 64.73% | 64.88% |
| | | H | 4.09% | 4.39% | | | H | 5.07% | 4.84% |
| | | N | 34.13% | 34.17% | | | N | 30.20% | 29.99% |
| | | O | 13.00% | 12.79% | | | | | |

No. 17

| | | | | |
|----|--------------------------|---|--------|--------|
| 03 | $C_{13}H_{11}N_6F_3$ として | C | 54.22% | 54.50% |
| | | H | 3.34% | 3.44% |
| | | N | 25.29% | 25.17% |
| | | F | 17.15% | 17.30% |
| 00 | $C_{15}H_{10}N_3$ として | C | 68.42% | 68.39% |
| | | H | 4.48% | 5.09% |
| | | N | 26.06% | 26.48% |
| | | | | |

△前記以外の発明者、代理人

(1) 発明者

〒400-1011 静岡県静岡市東山区山科大宅坂ノ辻町8番地

氏名 富 岡 純 彪

(2) 代理人

住所 東京都千代田区神田錦糸町ノ丁目5番地
村山ビル 電話 (256) 5981~3

氏名 (4223) 辨 神 土 山 田 恒 光

特許出願人

科 研 薬 化 工 株 式 有 限 公 司

特許出願人代理人

山 田 正 實

特許出願人代理人

山 田 恒 光

THIS PAGE BLANK (USPTO)